

DIABETES TIROIDEA Y METATIROIDEA

B. A. HOUSSAY

(Instituto de Biología y Medicina Experimental. Costa Rica 4185. Bs. Aires)

En trabajos anteriores (1 a 3) hechos bajo mi dirección se ha estudiado la influencia fisiológica y farmacológica de la tiroi-des sobre la diabetes pancreática y sobre la función endocrina del páncreas del perro. Esta comunicación es una ampliación de dichos estudios.

PLAN Y TECNICA DEL TRABAJO

Plan. — Se estudió en el perro: 1º, la acción diabetógena de la tiroides; 2º, los caracteres de la diabetes tiroidea y metatiroi-dea; 3º, la influencia de la supresión de la tiroides sobre la dia-betes.

Técnica. — Los experimentos se realizaron en perros, la ma-yor parte machos de 7 a 12 Kg. de peso, alimentados con carne bovina (35 a 45 g. por Kg. y día), 100 ml. de leche y 10 g. de sacarosa por día, y agua a voluntad. Todos los días se determi-naba el volumen de orina, la glucosuria (Benedict) y la glucemia (Hagedorn y Jensen). Se valoraron el nitrógeno (Kjeldahl) y los cuerpos cetónicos (técnica de Van Slyke) en las orinas reunidas durante cada cinco días. El polvo de tiroides bovina fué adminis-trado diariamente por sonda gástrica; contenía 0,36 % de yodo total, 3 % de cenizas y 2,1 % de humedad. Se emplearon siem-pre animales cicatrizados y en buen estado aparente.

Las tiroidectomías fueron totales, dejando las paratiroides, y

en el caso de ser dudosa su irrigación se injertaron en los músculos. La primera semana siguiente a la operación se alimentaron con pan y leche y recibieron con sonda 5 a 10 g. diarios de gluconato de calcio; después de ese plazo se alimentaron con carne y leche con azúcar. Las pancreatectomías fueron generalmente subtotales, dejando sólo entre 2.5 y 3 g. de páncreas junto al canal de Santorini al lado del duodeno. En los 5 a 7 días siguientes a la operación se inyectaron 5 a 10 unidades diarias de insulina para que el páncreas restante se repusiera bien.

RESULTADOS

Acción de la tiroides en los perros normales. — A los 25 perros estudiados con De Finis (1) se han agregado otros, así que el total asciende ahora a 76, de los cuales 29 usó Brignone (4). Estos animales con su páncreas entero recibieron con sonda gástrica dosis de tiroides variables: 0.5, 1, 2 ó 4 g. por Kg. y día, durante períodos de tiempo entre 6 y 16 días; sólo 3 recibieron 0.5 g./Kg./día durante un mes. Hubo mortalidad entre los tratados con 2 y 4 g., y fué mayor en el verano.

La glucemia subió en muchos de los animales, en especial los que recibieron de 1 a 4 g./Kg./día, en forma muy variable, sin haber sobrepasado 1.49 g. % en ningún caso (1). Ninguno de los animales llegó a la diabetes durante el tratamiento o después de su interrupción (2). El examen histológico del páncreas se llevó a cabo en 12 casos, observándose que en 5 casos algunas células β de los islotes de Langerhans presentaron disminución de sus granulaciones; no se halló ninguna lesión en 5 páncreas, mientras que en 2 casos hubo desgranulación de muchas células β y vacuolación ligera de algunas.

Los páncreas de 8 perros tratados durante 15 días con tiroides: 0.5 g./Kg./día, fueron injertados en el cuello de perros pancreatoprivos desde 24 horas antes, por anastomosis de los vasos poncreáticos a la carótida y yugular por medio de cánulas de Payr. Mientras que los páncreas normales corrigen en 3 a 5 horas la glucemia de esos perros diabéticos, que desde niveles de 2 - 2.5

(1) En la tesis de Brignone aparecerán datos más detallados sobre la evolución de las glucemias de los animales que fueron estudiados por él.

(2) Lo mismo se ha observado en numerosas ratas blancas con dosis diarias de 5, 10, 25, 50 y 100 mg. diarios de polvo de tiroides.

gramos ‰ descende a menos de 1.2 g. ‰, el páncreas de los perros tratados con tiroides los corrigió en general en 4 a 6 horas (tabla 1), lo que parece indicar que en algunos de ellos hubo alguna disminución de su capacidad de segregar insulina en un caso de emergencia, como es el de corregir a una hiperglucemia diabética.

TABLA 1

Tiempo en horas que necesita un páncreas, injertado en el cuello, para corregir la hiperglucemia (2 a 2.5 g. ‰) de un perro pancreatoprivo desde 24 horas antes y llegar a una glucemia de 1.20 g. ‰ o menor

<i>Páncreas</i>	NUMERO DE CASOS DE REDUCCION AL CABO DE HORAS:				
	3	4	5	6 a	6 b
Normales	5	5	5	—	2 (1)
Perros tratados 15 días con tiroides 0.5 g./kg./día...	—	1	2	3	2

6 a Significa descenso sin llegar a 1.20 ‰.

6 b Significa descenso nulo o insignificante.

(1) Uno con obesidad e hígado muy graso.

Acción diabética de la tiroides en perros con reducción de la masa pancreática. — Se trataron perros de 7 a 12 Kg., de preferencia 7 a 8,5 Kg., a los que se les había practicado la pancreatometomía subtotal dejándoles 2.5 ó 3 g. de páncreas cerca del canal pancreático principal junto al duodeno. Sólo en 3 casos se dejaron 4 g. de páncreas. Se practicó la reducción de la masa pancreática porque en varios estudios anteriores, desde 1932, se ha comprobado en el Instituto de Fisiología que se obtiene tanto más fácilmente la diabetes anterohipofisaria cuanto menor es la masa de páncreas que se deja.

Después de comprobar durante largo tiempo (15 a 385 días) que la glucemia se mantenía normal, se comenzó la administración de una dosis diaria de polvo de tiroides bovina, por medio de una sonda gástrica. Se comenzó con 0.5 g. por Kg. y día, pero a algunos animales más resistentes fué necesario darles 1 g. por Kg.

y día y se llegó, en algunos, hasta 2 g. por Kg. y día. Los resultados obtenidos dependen de la dosis y del tiempo en días que se administre y de los tratamientos previos a que han sido sometidos los animales.

Se obtuvieron estados diabéticos pasajeros, con vuelta rápida al nivel normal, o bien, en otros casos, se produjeron estados diabéticos permanentes. La diabetes que se observa durante la administración de la tiroides la llamamos *diabetes tiroidea*, y la que persiste definitivamente después de interrumpir el tratamiento la llamamos *diabetes metatiroidea*. Esta última es una diabetes por insuficiencia de los islotes de Langerhans, o sea una diabetes pancreática metatiroidea, o sea, provocada por el tratamiento tiroideo, pero no mantenida por él.

Los perros operados más recientemente parecen más sensibles, pues se obtuvo la diabetes metatiroidea con un solo tratamiento de 15 a 20 días con 0.5 g. de tiroides por Kg. y día (perros H 1, H 2, D 11, H 10, H 11, H 8). En los otros casos, con operación más alejada, fué necesario repetir el mismo tratamiento (perros DF 7, D. 8) o aumentando la dosis (perros H 6, H 5, H 4, H 3) para llegar a obtener la diabetes permanente.

El tratamiento previo con tiroides vuelve al animal más sensible a un tratamiento ulterior próximo, pues reacciona con mayor hiperglucemia o llega a la diabetes permanente. También el tratamiento previo con anterohipófisis, con relación diabética pasajera, deja al animal más sensible a la acción diabetógena de la tiroides (perros DF 7, D 6, D 8, H 9, H 6a, H 7).

En 15 perros obtuvimos la diabetes metatiroidea ⁽¹⁾. Faltó en 7 animales, 2 de ellos conservaban 4 g. de páncreas y los tratamientos con tiroides fueron demasiado cortos: 5 y 6 días; los 5 restantes con 3 g. de páncreas recibieron tiroides (0.5 g. por Kg. y día) durante 10, 16 y 20 días, tiempo que pudo ser insuficiente. No incluimos otros animales que murieron en plazos cortos. También debe atribuirse al tiempo corto de tratamiento el hecho de que Yriart (3) no obtuviera la diabetes metatiroidea, pues trató a 4 perros con tiroides (0.4 a 0.6 g. por Kg. y día) durante sólo 6 a 8 días, observando que no varió la glucemia en sus animales; aunque en el cuarto animal subió a 1.38 g. % en un primer tratamiento y a 1.68 g. % en un segundo tratamiento,

(1) Habría que sumar otros 2 tiroprivos y 2 sin médula suprarrenal.

TABLE 2

Diabetes metatiroidea producida por la ingestión de polvo de tiroides en perros normoglucémicos de 8 a 12 kg. de peso, con resección previa subtotal del páncreas (dejando entre 2.5 y 3 g. de páncreas; al perro DF 7 se le dejaron 4 g.)

Perro	Polvo de tiroides g./kg./día	Número de días de tratamiento	Días de operado al tratar	Hiper gluc.	Diabet. permanente	Gluc. máx. diabética g. %o	Muerte días
H 1	0.5	15	15	si	si	3.23	27 ⁽⁴⁾
H 2	0.5	24	24	si	si	3.41	19 ⁽⁴⁾
DF 7	0.5	5	28	no	—	—	—
	0.5	5 ⁽¹⁾	103	si	—	—	—
	0.5	12	112	si	si	3.20	36
D 6	0.5	7 ⁽¹⁾	201	si	si	3.80	63
D 8	0.5	8	68	si	—	1.95	—
	0.5	5 ⁽¹⁾	82	si	—	1.92	—
	0.5	10	90	si	si	3.60	35
D 11	0.5	20	14	si	si	3.20	23
H 6a	0.5	21 ⁽¹⁾	164	si	si	3.35	27
H 7	0.5	17 ⁽¹⁾	103	si	si	3.40	17 ⁽⁴⁾
H 8	0.5	25	87	si	si	3.28	21 ⁽⁴⁾
H 9	0.5	15 ⁽¹⁾	28	si	si	3.30	16
H 10 ⁽²⁾	0.5	19	34	si	si	3.60	21
H 11 ⁽³⁾	0.5	21	39	si	si	3.30	24
H 6	0.5	13	50	no	—	—	—
	1.0	19	63	si	si	3.14	7 ⁽⁴⁾
H 5	0.5	13	33	no	—	—	—
	2.0	9	46	si	si	2.86	16
H 4	0.5	32	345	no	—	—	—
	1.0	30	377	no	—	—	—
	2.0	9	385	si	si	3.45	16 ⁽⁴⁾
H 3	0.5	27	35	no	—	—	—
	1.0	19	51	no	—	—	—
	2.0			si	no	1.14	75 ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Poco antes fué tratado durante 3 días con lóbulo anterior y tuvo reacción diabética pasajera.

⁽²⁾ Macho castrado.

⁽³⁾ Hembra castrada.

⁽⁴⁾ Sacrificado.

por lo que es probable que hubiera quedado en diabetes permanente si se hubiera seguido dando tiroides.

Dos perros con pancreatectomía subtotal presentaron una enorme resistencia a la tiroides, pues no sólo no tuvieron diabetes, sino que soportaron el tratamiento con pocos síntomas, aun cuando se llegaron a administrar altas dosis de 1 a 2 g. por Kg. y día; uno de esos animales es el perro H 3 de la tabla 2.

El largo tiempo de normoglucemia previa excluye la posibilidad de una aparición espontánea de la diabetes en los animales que estudiamos. En igual época se tuvieron en observación, durante 5 a 9 meses a 9 perros con pancreatectomía subtotal (dejándoles unos 2.5 a 3 g. de páncreas), los cuales no recibieron tiroides; todos esos animales conservaron su normoglucemia. La acción del polvo de tiroides debe considerarse como una propiedad del mismo y no como una reacción banal a la ingestión de sustancias inespecíficas de órganos extraños, puesto que no obtuvimos hiperglucemia ni diabetes en perros con 2.5 a 3 g. de páncreas cuando se les administró diariamente, con sonda gástrica y durante un mes, 2 g. por Kg. y día de polvo de músculo (a 2 perros), de riñón (a 2 perros) y de hígado (a 2 perros), provenientes de animales bovinos.

Papel de otras glándulas. — Para la producción de la acción diabetógena no son necesarios los testículos (perro H 10 castrado) o los ovarios (perro H 11 castrada). Tampoco es necesaria la médula suprarrenal, pues se trataron 4 perros privados de la médula de la suprarrenal izquierda y de toda la suprarrenal derecha. Dos de ellos presentaron una diabetes metatiroidea, subiendo la glucemia a los 20 y 26 días de ingerir 0.5 g. por Kg. y día de tiroides, llegando a 3.20 y 3.48 g. %_o y con muerte al cabo de 12 y 18 días de evolución. Los otros dos no tuvieron hiperglucemia a los 32 días de tratamiento; circunstancias accidentales obligaron a suspender el experimento. Tampoco es necesaria la tiroides, pues se obtuvo la diabetes metatiroidea en dos perros tiroprivos con pancreatectomía subtotal reciente (20 y 21 días), pues al cabo de 17 y 24 días de administrarles 0.5 g. a 1 g. por Kg. y día de polvo de tiroides subió la glucemia y quedaron diabéticos.

Los perros hipofisoprivos no soportaron el tratamiento con tiroides, a razón de 0.5 g. por Kg. y día, y murieron al cabo de 5, 7, 9, 10 y 13 días. La glucemia descendió en todos y se mantuvo alrededor de 0.7 g. %_o a las 15 horas de ayuno, siendo de

0.8 a 0.95 g. $\%$ antes de dar tiroides. Hubo gran abatimiento y diarrea, y 3 murieron en convulsiones hipoglucémicas. También las ratas hipofisoprivas soportaron mal el tratamiento tiroideo y murieron en pocos días con dosis bien soportadas por los testigos (10 a 25 mg. por 100 g. de peso corporal), presentando hipoglucemia y caída intensa del glucógeno hepático y muscular.

Las ratas suprarrenoprivas fueron muy sensibles al tratamiento tiroideo y murieron con hipoglucemia y caída de glucógeno hepático y muscular. A cuatro perros con extirpación de la suprarrenal derecha, 25 a 30 días más tarde se les practicó la pancreatectomía subtotal, y al cabo de otros 20 a 25 días se les administró polvo de tiroides, 0.5 g. por Kg. y día, y por fin, cuando la glucemia subió a 1.15-1.20 g. $\%$ se les extirpó la segunda suprarrenal. Se continuó dando la tiroides y además se inyectaron por vía subcutánea 10 mg. diarios de acetato de desoxicorticosterona y 500 ml. de solución de cloruro de sodio al 9 $\%$ y se administraron por sonda gástrica 5 g. diarios de cloruro de sodio en 400 ml. de leche con 10 g. de sacarosa. Al día siguiente de la operación la glucemia subió a 1.24 y 1.39 g. $\%$, pero en los días siguientes disminuyó paulatina y rápidamente y 2 de los animales murieron a los 3 días y otros 2 a los 4 días, con glucemias subnormales.

Acción de la insulina. — A 5 perros se les suspendió la administración de tiroides y se les trató con 20 a 15 unidades diarias de insulina (divididas en dos dosis) a los 6 días de subir la glucemia y cuando estaba aún entre 1.8 y 2.4 g. $\%$. En todos los casos la glucemia volvió al nivel normal durante el tratamiento, y tres animales, al suspender la insulina a los 15 días, quedaron normoglucémicos; pero los otros dos perros, al suspender la insulina quedaron con una diabetes de Sandmeyer que evolucionó agravándose y los llevó a la muerte. Los perros H 9, H 10 y H 11, no tratados con insulina, sirvieron de testigos y quedaron diabéticos al suspender la tiroides a los 6 días de haber subido su glucemia por encima de 1.5 g. $\%$.

Pero una vez que la diabetes metatiroidea hubo evolucionado dos o más semanas y la glucemia pasó de 2.5 g. $\%$, la insulina mantuvo al animal vivo y en buenas condiciones, pero no curó la diabetes, puesto que al interrumpir la insulina ella reapareció con toda su intensidad anterior.

Acción conjunta de la tiroides y anterohipófisis. — *Perros con pancreatectomía subtotal.* — A 6 perros con pancreatectomía subtotal (dejando 3 a 4 g. de páncreas) se les trató alternativamente: a) con tiroides (0.5 g. por Kg. y día, durante 5 días, *ab ore*); b) con lóbulo anterior bovino (1 g. por Kg. y día, vía peritoneal, 3 a 4 días); c) con ambos tratamientos juntos. La tiroides sola no modificó la glucemia, salvo un aumento pasajero a 1.29 g. % en un perro. El tratamiento conjunto produjo hiperglucemia más intensa y prolongada que la anterohipófisis sola, y dejó con diabetes permanente a 3 de los 6 perros. La cetonuria subió con tiroides sola de 3 - 8 mg. por Kg. y día a 25 - 29 mg. por Kg. y día; con solo lóbulo anterior de 5 - 9 mg./Kg./día a 6, 11, 20 y 69 mg./Kg./día; con el tratamiento simultáneo de 3 - 7 mg. por Kg. y día a 14 - 42 mg./Kg./día, y cuando quedaron intensamente diabéticos a 163 - 290 mg./Kg./día. La diuresis fué mayor con la asociación que con los tratamientos separados.

Perros con páncreas entero. — En tratamientos cortos de 5 días los perros con páncreas entero tuvieron comparativamente mayores glucemias, en 13 casos sobre 17 experimentos, cuando recibieron lóbulo anterior de hipófisis bovina (1 g. por Kg. y día, vía peritoneal) que cuando recibieron, además, por sonda gástrica polvo de tiroides (0.25 g. por Kg. y día).

A 16 perros con páncreas entero se les administró al mismo tiempo polvo de tiroides (0.5 g. por Kg y día, sonda gástrica) y lóbulo anterior de hipófisis fresco (0.6 g. por Kg. y día, e inyección en el peritoneo). Hubo una acción tóxica evidente de la asociación y se produjeron muchas muertes: 1 a los 2 días, 3 a los 3 días, 1 a los 4 días, 2 a los 6, 1 a los 7, 1 a los 8, 2 a los 9, 4 fueron sacrificados a los 14, 24, 25 y 27 días. Sólo uno de estos cuatro animales llegó a la diabetes permanente y uno de ellos resultó resistente al tratamiento (27 días).

Posteriormente se trataron 12 perros con páncreas entero, inyectándoles durante 4 días lóbulo anterior y luego, en los 10 días siguientes, se les dió por boca polvo de tiroides (0.5 g./Kg./día); la dosis de anterohipófisis fué de 1 g./Kg./día y se disminuyó hasta 0.6 g./Kg./día cuando se produjo hiperglucemia (más de 1.5 g. %). Ocho animales murieron, dos fueron resistentes y dos quedaron en diabetes permanente a los 21 y 37 días del tratamiento. El efecto de refuerzo de la acción diabetógena de la aso-

ciación anterohipófisis - tiroides nos pareció significativo; porque con hipófisis sola obtenemos muy excepcionalmente la diabetes en perros con páncreas entero.

Secreción de insulina. — Se comprobó que los páncreas enteros de los tres perros con diabetes permanente no segregaron insulina cuando se injertaron al cuello de perros diabéticos de 24 horas. El gráfico de uno de ellos figura en el trabajo con De Finis (1). Los páncreas enteros de dos perros resistentes parece que segregaban insulina en exceso, pues injertados en el cuello corrigieron la hiperglucemia diabética en 2 horas, mientras que los normales la corrigen en 3 horas. El gráfico de uno de ellos está en la fig. 5 del trabajo con De Finis (1).

En resumen: los efectos diabetógenos de la anterohipófisis y de la tiroides se suman, pero la toxicidad de la asociación es muy grande.

Acción de la ingestión de tiroides sobre la diabetes. — La acción de los tratamientos con tiroides (0.25 a 1 g. por Kg. y día) se estudió en seis perros ya diabéticos: 2 con diabetes de Sandmeyer, 3 con diabetes metahipofisaria y 1 con diabetes metatiroidea, que estaban en buen estado general y que recibían 10 unidades de insulina diaria. La administración de tiroides (0.5 a 1 g./Kg./día) durante 5 a 7 días produjo una agravación inmediata e intensa de los síntomas y llevó a los animales a la muerte prematura al cabo de 11 a 14 días. El efecto se observó durante el tratamiento y persistió, salvo en los casos en que pudo contrarrestar por un tratamiento con mayor dosis de insulina. Los síntomas fueron: abatimiento, debilidad, aspecto sucio y diarrea. La glucemia subió cuando estaba aún alrededor de 2 g. %, pero no aumentó generalmente cuando estaba ya alrededor de 3 g. %. La glucosuria y la diuresis aumentaron durante el tratamiento y en los 5 a 10 días siguientes; el aumento de la diuresis fué muy marcado. La cetonuria aumentó en los dos casos estudiados desde 22 a 30 mg. por Kg. y día a 188 - 150 mg./Kg./día. Hubo en general un descenso de peso de 500 a 800 g. y en algunos casos la pérdida fué mayor. La exigencia de insulina aumentó.

Estudio de la diabetes tiroidea y metatiroidea. — *Diabetes tiroidea.* — Los síntomas de la diabetes tiroidea, o sea la que se observa durante el tratamiento con tiroides, son los mismos de

todas las diabetes. Como características especiales mencionaremos: a) la diuresis es muy grande, lo que es muy típico; b) la caída de peso suele ser rápida; c) se necesita más insulina para conseguir la normoglucemia. El aumento de diuresis es lo más llamativo; la resistencia a la insulina es neta, pero es mucho menos marcada que la que produce el tratamiento con anterohipófisis.

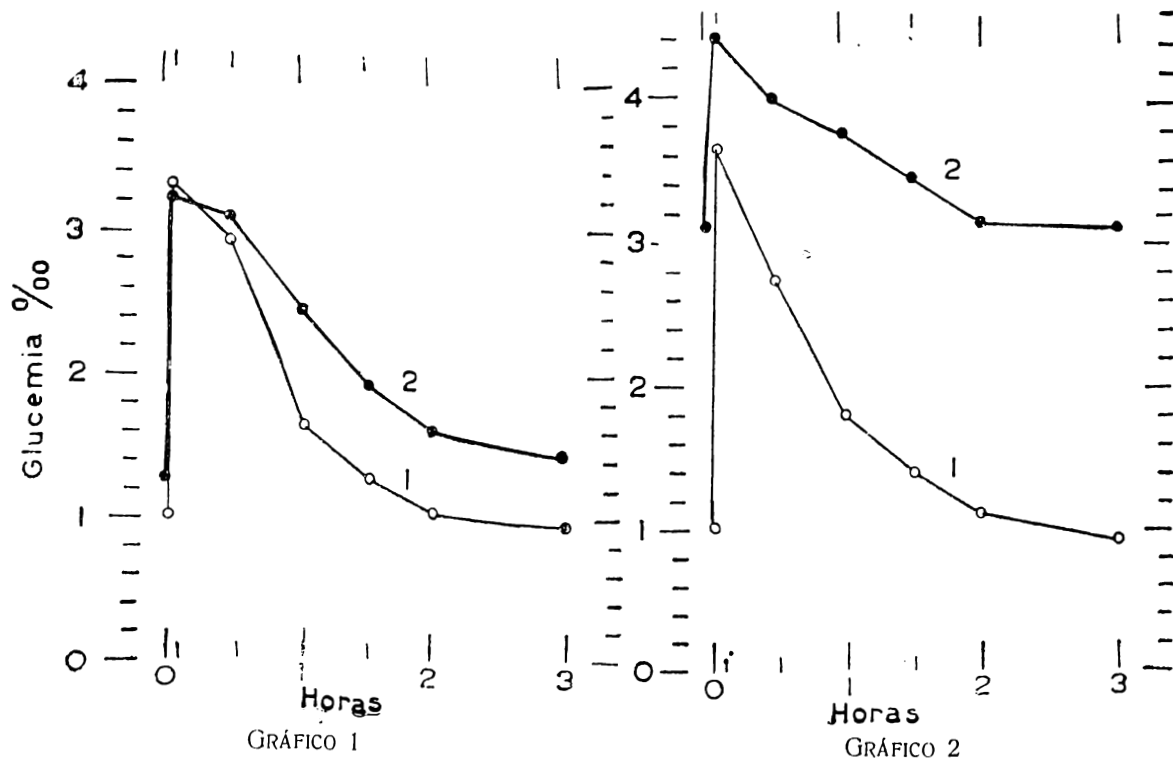
Diabetes metatiroidea. — En los perros con diabetes metatiroidea se produce paulatinamente una agravación de los síntomas, que llegan a tener la intensidad que se observa después de la pancreatectomía total. La glucemia se mantiene al final entre 3 y 3.6 g. %. La glucosuria oscila entre 2 y 5 g. por Kg. y día, en general está cerca de los 3.5 a 4 g. por Kg. y día en los animales que se alimentan bien, y es menor si comen poco. La diuresis es paralela a la glucosuria y varía entre 500 y 88 c.c., pudiendo llegar a 1500 - 1700 c.c. algún día. Los cuerpos cetónicos totales suben desde 4.5 ó 10 mg./Kg./día, valor normal, llegando paulatinamente a 30, 70, 100 y aun 200 mg. por Kg. y día en los períodos finales. En la autopsia el hígado está graso, grande, amarillo y friable.

En 3 animales sacrificados cuando presentaban una diabetes intensa se encontró muy disminuído el glucógeno hepático: 100, 90, 96 mg. %, estando normal aunque un poco bajo el glucógeno muscular: 340, 480, 420 mg. %, y normal alto el ácido láctico de la sangre: 20, 18, 22 mg. %.

TABLA 3

Perros con resección subtotal del páncreas, dejando 2.5 a 3 g. Metabolismo básico antes y después de provocar la diabetes metatiroidea

Perro	M. B. en normo-glucemia (t. m. de 2 o 3 datos)	TRATAM. CON POLVO DE TIROIDES		Diabetes desd. días	Metabol. básico Cal. m. ² h.	Aumento %
		g./kg./d.	Durante días			
H 8	860 cal. m. ² hora	0.5	25	16	994	14
H 1	910 cal. m. ² hora	0.5	15	22	1240	36
H 2	795 cal. m. ² hora	0.5	24	16	1020	30



Inyección endovenosa de 1 g. de glucosa por Kg.
 1) 5 perros con pancreatectomía subtotal normoglu-
 cémicos; 2) a los mismos después de ingerir
 5 días polvo de tiroides (0.5 g. Kg. día)

Inyección endovenosa de 1 g. de glucosa por Kg.,
 término medio de las glucemias: 1) de 5 perros
 con pancreatectomía subtotal normoglu-
 cémicos; 2) de los mismos en diabetes permanente metatiroides

El doctor Mazzocco determinó el metabolismo básico de tres perros, cuando estaban en período normoglucémico y cuando estaban con diabetes metatiroidea intensa. Se observó que durante el estado diabético hubo un aumento del metabolismo, tal como se observa en la diabetes pancreática.

Papel del hígado. — La extirpación del hígado, en 5 perros en plena diabetes metatiroidea produjo la caída de la glucemia, en la misma forma que se observa en las demás diabetes experimentales (gráfico N° 5).

Curvas de tolerancia a la glucosa. — A 5 perros con páncreas reducido a unos 2.5 a 3 g., normoglucémicos y muy tranquilos se les inyectó en la vena yugular 1 g. de glucosa por Kg., determinándose la curva glucémica en sangre extraída por incisión del borde de la oreja. Se les administró polvo de tiroides, 0.5 g. por Kg. y día con sonda gástrica, y después de 5 días de tratamiento se repitió la curva glucémica. Se observó que la caída fué más lenta en los tratados con tiroides, lo cual indica una menor capacidad de fijar la glucosa o utilizarla (gráfico N° 1).

A 5 perros se les practicó la prueba cuando estaban normoglucémicos y se repitió estando en plena diabetes permanente metatiroidea y sin recibir tiroides desde 8 a 13 días antes. Estas últimas curvas glucémicas fueron típicas del estado diabético (gráfico N° 2).

Tolerancia a la insulina. — A los 5 primeros perros se les determinó también la curva glucémica después de inyectarles una unidad de insulina por kilogramo, en la vena yugular. Esta prueba se repitió después de 4 y de 11 días de tratarlos con polvo de tiroides (0.5 g./Kg./día), observándose una caída glucémica ligeramente menor a los 4 días y menos profunda aún a los 11 días, en cuyo momento la recuperación fué mucho más rápida (gráfico N° 4). Esta acción es mucho menor que la que produce el extracto anterohipofisario.

A otros 5 perros se les determinó la curva de caída glucémica provocada por la inyección endovenosa de una unidad de insulina por kilogramo, practicando la prueba antes de tratarlos con tiroides y cuando estaban en diabetes permanente metatiroidea. Fué mayor la caída glucémica observada cuando estaban diabéticos, tanto la absoluta como por ciento (gráfico N° 3).

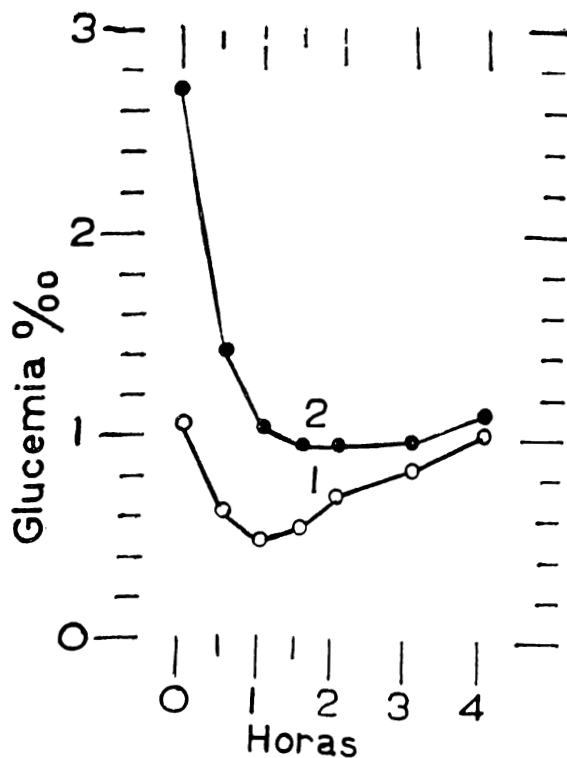


GRÁFICO 3

Acción de una unidad de insulina por Kg., inyección endovenosa. 1) en 5 perros con pancreatometomía subtotal normoglucémicos; 2) los mismos en diabetes metatiroidea

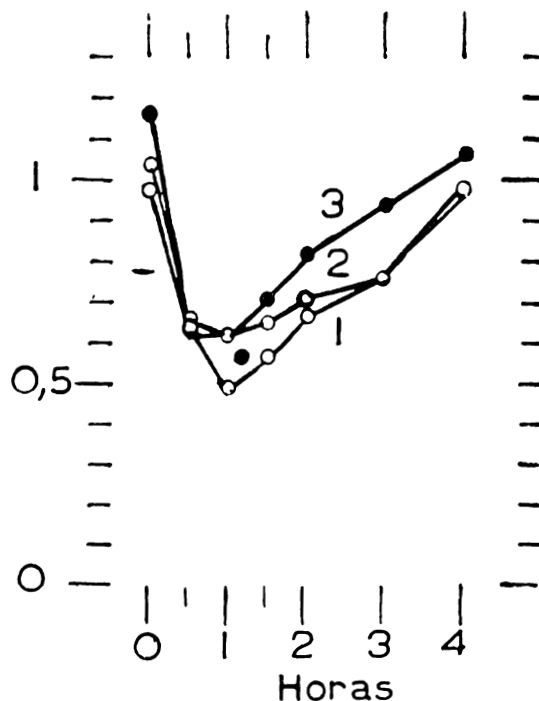


GRÁFICO 4

Acción de una unidad de insulina por Kg., inyección endovenosa. 1) en 5 perros con pancreatometomía subtotal normoglucémicos; 2) a los 4 días de ingerir polvo de tiroides bovina (0.5 g. Kg. día). 3, a los 11 días

Tiroidectomía en los diabéticos. — Sumando los casos estudiados con los Dres. Yriart y De Finis hemos observado la influencia de la tiroidectomía total sobre el estado diabético de 21 perros, de los cuales: a) 5 con diabetes de Sandmeyer por pancreatectomía subtotal; b) 6 con diabetes metatiroidea; c) 3 con diabetes metahipofisaria; d) 7 con pancreatectomía total.

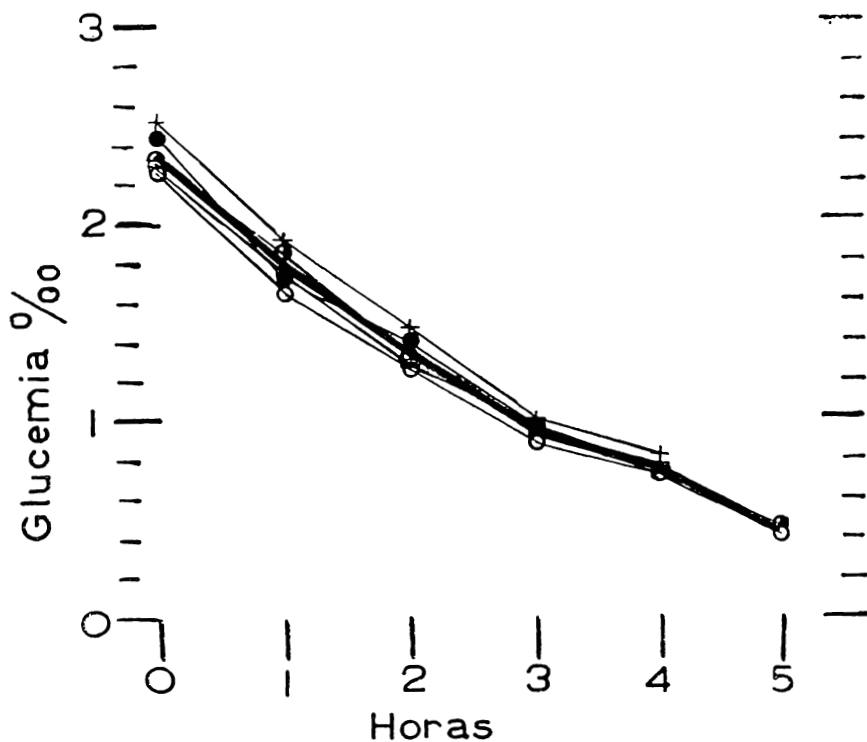


GRÁFICO 5

Caída de la glucemia de 5 perros con diabetes metatiroidea al extirpar el hígado. La línea gruesa es el término medio

Los animales de los tres primeros lotes estaban ya hiperglucémicos, desde 7 a 24 días, al ser tiroidectomizados. Tres de ellos tenían glucemias entre 1.8 . y 2 g. %, los demás entre 2.4 y 3 g. % cuando fueron operados. En todos los casos la intervención produjo una exacerbación de los síntomas diabéticos: hiperglucemia, glucosuria, cetonuria. Este repunte inicial post-operatorio duró 3 a 7 días y luego la diabetes evolucionó en forma progresiva

hasta llevar a la muerte al cabo de 12 a 32 días, en las dos terceras partes de los casos entre los 15 a 22 días.

Los perros tiroprivos que sufrieron la pancreatectomía total fueron tratados con insulina hasta obtener la cicatrización y un buen estado general. En ese momento se suspendió la insulina y apareció una diabetes pancreática con la intensidad habitual sobreviniendo la muerte al cabo de 24, 21, 12, 9, 9, 7 y 3 días en los 7 perros no infectados y que estudió Yriart.

En todos los animales las glucemias oscilaron entre 2.8 y 3.6 g. $\%$, al final fueron casi constantemente superiores a 3 g. $\%$; en algún caso raro llegaron a 4 y una vez 5 g. $\%$. La glucosuria osciló entre 55 a 88 g. $\%$ y la glucosa eliminada por kg. y día estuvo generalmente cerca de los 4 g., descendiendo cuando los animales comían menos, pero sin desaparecer nunca. El nitrógeno eliminado subió entre 1 y 1.7 g. por kg. y día, más frecuentemente cerca de 1.25 g., y disminuyó con la anorexia o el ayuno. La relación dextrosa/nitrógeno varió en cada perro entre 2 y 2.9. Los cuerpos cetónicos subieron hasta valores de 70 a 100 y aun de 200 mg./kg./día. En la autopsia se halló el hígado graso habitual de los perros con diabetes pancreática. En todos estos experimentos resultó evidente que la tiroidectomía no produjo ninguna atenuación de la diabetes pancreática.

A 3 animales con diabetes metatiroidea intensa se les administró insulina durante 40, 30 y 65 días a la dosis de 10 unidades diarias y en algunos días 15 a 20 unidades, procurando disminuir la glucosuria y mantenerlos en buen estado, lo que se consiguió. Pero al interrumpir la insulina la diabetes pancreática evolucionó como de costumbre y produjo la muerte al cabo de 12, 16 y 16 días.

En el Instituto de Fisiología se ha comprobado que la tiroidectomía produce síntomas de insuficiencia tiroidea menos intensos en el perro que en algunas otras especies, pero que son bien evidentes. Así el metabolismo básico desciende un 24 % en término medio, el nitrógeno excretado en ayuno es 0.25 g. por kg. y día en lugar de 0.36 g. que eliminan los testigos; en ayuno y flordizina aumentan su eliminación de nitrógeno a 0.63 g./kg./día y los testigos a 0.8 g./kg./día; la capacidad fagocitaria de los leucocitos de los tiroprivos está disminuida.

DISCUSION

La extirpación de la tiroides no ha producido ninguna atenuación de la diabetes en el perro. Pero esto no autoriza a llegar a una conclusión general para todas las especies anormales. En efecto, si bien la tiroidectomía total no produce atenuación en el perro y el gato, disminuye la glucosuria y la exigencia de insulina en el hombre. Nuestras observaciones en la rata serán publicadas este año.

Estos resultados no pueden extrañar ya que la diabetes tiene una evolución intensa y rápida en el perro y el gato, animales en los que se presenta con fuerte consumo proteico y formación de glucosa a expensas de las proteínas; conservan la hiperglucemia y glucosuria aún en el ayuno, aunque disminuyan. En cambio en la rata es menos rápida la evolución, hay menor catabolismo proteico y en ayunas la glucemia cae en pocas horas hasta niveles normales o subnormales, al mismo tiempo que le glucosuria desaparece. En la rata y el conejo hipofisoprivos aumenta el consumo de glucosa por los tejidos, mientras que en el perro no hay tal aumento.

La administración prolongada de tiroides, aun a dosis altas y hasta tóxicas, no produjo diabetes en los perros normales. En algunos se hallaron algunas células β lesionadas en algunos islotes, y hubo una secreción de insulina subnormal de algunos de esos páncreas, cuando se injertaron en el cuello de perros diabéticos, obligándolos a una sobrecarga funcional para corregir la hiperglucemia. Pero la tiroides lesionó a los islotes cuando se administró a fuertes dosis a perros con páncreas disminuídos quirúrgicamente y con los islotes reducidos en número o en parte lesionados. Por eso fué más fácil obtener la diabetes dando la tiroides a los pocos días de tratamientos ánterohipofisarios o tiroideos que habían producido una diabetes pasajera. Cuando se reduce la masa del páncreas, es preciso dejar sólo de un sexto a un octavo de su peso (2.5 a 3 g. en perros de 7 a 10 kg.) para que este órgano se vuelva bien sensible a la acción diabétógena de la tiroides ⁽¹⁾. En los testigos que no recibieron tiroides se

(1) Con extirpaciones menores, dejando 4 g. de páncreas, o sea la quinta parte, hubo resultados positivos en 2 casos y negativos en 4, en lo que respecta a la obtención de diabetes permanentes dando tiroides. En dos perros con resección de la mitad del páncreas fué imposible obtenerla.

observó que con la reducción quirúrgica del páncreas hay islotes intactos, algunos pocos están hipertrofiados, y cierto número presenta lesiones de las células β , de intensidad variable.

El estado diabético provocado por la administración de la tiroides puede ser transitorio, en cuyo caso la glucemia cae rápidamente al cesar el tratamiento tiroideo. Pero en algunos animales, si el tratamiento dura suficiente tiempo, el estado diabético es definitivo y persiste al interrumpir la administración de tiroides. La diabetes observada mientras se da tiroides la llamamos tiroidea; la que persiste permanentemente después de interrumpir el tratamiento tiroideo, la llamamos metatiroidea. Es una diabetes pancreática por insuficiencia insular producida por la tiroides, pero no mantenida por ella.

La acción diabetógena farmacológica de la tiroides es mucho menor que la del aloxano o la del extracto ánterohipofisario. La tiroides sólo produce acción diabetógena en páncreas, cuyos islotes están reducidos en número o ya lesionados, y en los cuales es escasa la resistencia a los factores diabetógenos. Pero la administración de tiroides no resulta diabetógena cuando el páncreas está entero.

Los islotes de Langerhans presentan las lesiones habituales de la diabetes. Las células β presentan primero desgranulación y aumento de tamaño, luego sufren la degeneración hidrópica, y al fin van a la picnosis y a la muerte. Si se interrumpe el tratamiento cuando predominan las dos primeras lesiones, se observa que las células β pueden volver a normalizarse. La administración precoz de insulina favorece esa recuperación. Pero si las lesiones son muy intensas y avanzadas el animal queda hiperglucémico al suspender la tiroides; siguen desapareciendo paulatinamente las células β y los islotes quedan atróficos, de tamaño reducido y con su tejido conjuntivo muy aparente. En los pocos casos estudiados no hemos visto la degeneración hialina que hemos observado en algunos casos de diabetes metahipofisaria.

La acción diabetógena de la tiroides se produjo en ausencia de las glándulas sexuales, la tiroides o la médula suprarrenal. Pero no se pudo obtener en los perros hipofisoprivos o en los suprarrenoprivos mantenidos con tratamiento hormonal, porque resultaron sumamente sensibles a la toxicidad de la tiroides, y su glucemia y glucógeno cayeron rápidamente llevándolos a la muerte.

Las acciones diabetógenas de la anterohipófisis y de la ti-

roides se suman, en los perros con páncreas reducido o aun entero, ya se administren juntas o alternándose; pero la toxicidad de esta asociación es sumamente elevada.

Los páncreas enteros de los perros con diabetes metatiroidea no segregaron insulina cuando se injertaron en el cuello de diabéticos pancreatoprivos.

La administración de tiroides agrava el estado diabético ya existente y acelera la muerte. Su acción se caracteriza por el aumento fuerte de la diuresis, el aumento de la cetonuria y a menudo de la glucosuria, también la glucemia sube si aún no estaba muy alta; la caída de peso es más rápida, la necesidad de insulina aumenta.

La diabetes metatiroidea evoluciona como una diabetes de Sandmeyer y llega al final a la intensidad máxima de los síntomas que se observa en la diabetes pancreatopriva. Hay aumento del metabolismo básico, la curva de hiperglucemia es diabética cuando se administra glucosa y los animales reaccionan bien a la inyección de insulina. La glucosa de la sangre y la orina provienen del hígado ya que la hepatectomía produce una caída rápida y profunda de la glucemia que llega a niveles hipoglucémicos bajos.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. — La administración prolongada de tiroides no produce diabetes en los perros con páncreas entero. La produce en perros normoglucémicos con el páncreas reducido quirúrgicamente a 2.5 - 3 g. La operación reciente o un tratamiento previo con anterohipófisis o tiroides los vuelve más sensibles.

2. — La diabetes puede observarse tan sólo durante la administración de tiroides (diabetes tiroidea) o puede persistir en forma permanente después de suspender el tratamiento (diabetes metatiroidea). Estas diabetes se acompañan de lesiones de las células β de los islotes, que son reversibles en el primer caso y definitivas en el último caso, en el cual falta la secreción de insulina como se comprueba al injertar el páncreas en el cuello de perros diabéticos. La insulina protege al páncreas en los primeros períodos de su lesión, pero no es eficaz si se aplica más tarde.

3. — La diabetes metatiroidea se obtiene también en ausencia de las gonadas, tiroides o médula suprarrenal. No se pudo

obtener en perros hipofisoprivos o suprarrenoprivos, porque murieron en hipoglucemia al tratarlos con tiroides.

4. — La administración de tiroides agrava a los animales con diabetes leves o graves, intensifica los síntomas (poliuria, cetosis, pérdida de peso, etc.), acelera la evolución y anticipa la muerte.

5. — La diabetes metatiroidea tiene las mismas características que la diabetes pancreática: hiperglucemia, glucosuria, cetonuria, hígado graso, catabolismo proteico aumentado, metabolismo básico alto, curvas de tolerancia al azúcar, sensibilidad a la insulina. La extirpación del hígado hace caer la glucemia a niveles hipoglucémicos.

6. — En el perro la tiroidectomía total no modifica a las diabetes (por pancreatectomía total, de Sandmeyer, metahipofisaria o metatiroidea).

Agradezco a los señores Antonio Bernárdez y José Sara la valiosa ayuda técnica prestada para realizar este trabajo. A los Dres. A. Sordelli y V. Deulofeu, y a la casa Massone, los kilogramos de polvo de tiroides que prepararon para nosotros. •

SUMMARY AND CONCLUSIONS

The prolonged administration of thyroid does not produce diabetes in dogs with normal pancreas. It produces it in dogs with pancreas surgically reduced to 2.5 - 3 g. A previous treatment with anterior lobe of hypophysis or with thyroid renders them more sensitive.

Diabetes appears only during the administration of thyroid (thyroid diabetes) or may persist in permanent form after the administration of thyroid is withdrawn (metathyroid diabetes). These diabetes are accompanied by lesions of the β cells of the pancreas which are reversible in the former cases and irreversible in the latter cases. In these the secretion of insulin is suppressed as can be proved by grafting these pancreas in the neck of diabetic dogs. Insulin protects the pancreas in the early periods of the lesions but is ineffective in the later periods.

Metathyroid diabetes can be obtained in the absence of the gonads, the thyroid or the adrenal medulla. It could not be ob-

tained in hypophysectomized or adrenalectomized dogs which died in hypoglycemia when treated with thyroid.

The administration of thyroid aggravates the animals with slight or severe diabetes, it intensifies the symptoms (polyuria, ketosis, loss of weight, etc.) accelerates the evolution and anticipates death.

Metathyroid diabetes has the same characteristics as pancreatic diabetes: hyperglycemia, glycosuria, ketonuria, fatty liver, increased protein catabolism, high basal metabolism, modified glucose tolerance curves, sensitivity to insulin. Hepatectomy causes the fall of blood sugar to hypoglycemic levels.

In the dog, total thyroidectomy does not modify diabetes (total pancreatectomy, Sandmeyer's, metahypophyseal or metathyroideal).

B I B L I O G R A F I A

1. *De Finis M. L., Houssay B. A.*: Rev. Soc. Argent. Biol., 1943, 19, 94. — 2. *Houssay B. A.*: An. Acad. Brasileira de Ciencias, 1943, 15, 191. — 3. *Yriart M.*: Rev. Soc. Argent. Biol., 1930, 6, 297; C. R. Soc. Biol. Paris, 1930, 105, 128. — 4. *Brignone R.*: Tesis a publicarse.

